

1 Einleitung

1.1 Polyzystisches Ovar Syndrom

Definition

Stein und Leventhal haben 1935 erstmalig ein Syndrom beschrieben, das durch polyzystische Veränderungen am Ovar sowie klinische Zeichen der Hyperandrogenämie, Amenorrhoe, Adipositas und Infertilität gekennzeichnet ist (STEIN 1935). Danach gelang es lange Zeit nicht, verbindliche Kriterien für dieses Krankheitsbild zu formulieren.

Das Polyzystische Ovarsyndrom (PCO-Syndrom; PCOS) ist eine häufige endokrine Störung ovarieller Dysfunktion. Das PCO-Syndrom wurde von der European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) auf dem Rotterdam Consensus Workshop 2003 schließlich definiert als das Auftreten von zwei der folgenden drei genannten Kriterien (FAUSER 2004, HART 2004):

- **Polyzystische Ovarien**
- **Oligo- oder Anovulation**
- **Hyperandrogenämie** (klinischer oder biochemischer Nachweis)

Voraussetzung der Diagnosestellung ist der Ausschluß anderer Ätiologien einer Hyperandrogenämie, wie zum Beispiel Androgen produzierende Tumore oder das Cushing-Syndrom (AMATO 2004, FRASER 2004).

So erfuhren die Definitionskriterien eine Erweiterung, indem sie durch die typische Ovarmorphologie ergänzt wurden, was nach der ersten Expertenrunde 1990 noch nicht der Fall war (FAUSER 2004).

Unter dem Begriff PCOS ist eine Anzahl verschiedener Störungen mit ähnlicher Klinik zusammengefaßt, die unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese sind.

1.1.1 Polyzystische Ovarien

Polyzystische Ovarien (PCO) treten mit einer Häufigkeit von etwa 20% bei allen Frauen auf (HART 2004). Sie sind zwar namensgebend, treten aber nur bei 70% der Frauen mit PCOS auf (HAHN 2004). Bildgebend zeigt sich ein Ovarvolumen über 9cm^3 . Mehr als 10 Follikel mit einer jeweiligen Größe von 2-8 mm liegen peripher um ein durch vermehrte Echogenität gekennzeichnetes ovarielles Stroma (ATIOMO 2000, BALEN 2004). Man muß sie abgrenzen von multifollikulären Ovarien (MCO). Diese sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein von weniger (6-10 pro Ovar) und größeren Zysten (bis zu 10 mm Durchmesser). Beim MCO sind die Zysten verteilt über das gesamte Ovar, welches keine Stromahypertrophie zeigt. Multifollikuläre Ovarien sieht man in der mittleren bis späten Pubertät, bei Hyperprolaktinämie, hypothalamischer Anovulation und gewichtsbezogener Amenorrhoe (LAKHANI 2002). Allerdings ist die Trennung zwischen beiden Krankheitsbildern nicht ganz scharf. So können auch Patientinnen mit einem MCO durchaus eine ausgeprägte Hyperandrogenämie aufweisen.

1.1.2 Oligo- und Anovulation

In der deutschen Literatur werden Oligo-/Amenorrhoe äquivalent der im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch v.a. verwendeten Oligo-/Anovulation gebraucht. Die Mehrheit der Frauen mit Oligo-/Anovulation bei PCOS leiden gleichzeitig unter Oligo-/Amenorrhoe (HOMBURG 2004). Sie sind nur zum Teil vollkommen amenorrhoeisch. In einer Studie von Goldzieher et al. waren 85- 90% der Frauen mit PCOS oligo- bzw. amenorrhoeisch (GOLDZIEHER 1962). 30-40 % dieser Frauen hatten eine Amenorrhoe. Die Oligo-/Amenorrhoe ist letztlich das klinische Bild der Oligo-/Anovulation (FRASER 2004). Es handelt sich um eine rein deskriptive Problematik einer Ovarfunktionsstörung (FELBERBAUM 1998). Zum korrekten Ovulationsnachweis ist immer der Nachweis eines Progesteronanstiegs in der zweiten Zyklushälfte notwendig, was klinisch nur selten so durchgeführt wird.

1.1.3 Hyperandrogenämie

Die Hyperandrogenämie macht sich klinisch durch eine Reihe von Symptomen bemerkbar, die eine Frau irritieren, ängstigen und beeinträchtigen können. Sie können mit kurz- oder langfristigen Nachteilen und Gefahren verbunden sein. In der folgenden Übersicht sind mögliche Symptome und Beschwerden zusammengefaßt:

Hirsutismus
Akne
Seborrhoe
Alopezie
Virilisierung
Adipositas
Anovulation, Oligo-/Amenorrhoe
Galaktorrhoe
Menometrorrhagien
Rezidivierende Ovarzysten und Polyzystische Ovarien
Sterilität
Frühe Adrenarche
Späte Menarche
Fortgeschrittenes Knochenalter, Kleinwuchs
Metabolisches Syndrom

Nicht jede Frau mit klinischen Zeichen einer Hyperandrogenämie hat erhöhte Blutandrogenspiegel, da die Wirkung der Androgene nicht nur von ihrer Blutkonzentration und ihrer biologischen Wirksamkeit abhängt, sondern auch durch die periphere Verwertung beeinflusst wird. So kann die z.B. Zahl der Androgenrezeptoren erhöht sein, oder es findet sich ein peripher erhöhter Androgenumsatz. Auch das Fehlen von Androgenisierungserscheinungen im äußeren Erscheinungsbild beweist keineswegs die Normalität des Androgenhaushalts.

Unter Androgenisierung versteht man alle androgenabhängigen Veränderungen am weiblichen Körper in Richtung einer Maskulinisierung. Dabei gibt es verschiedentliche Gradationen:

Eine mögliche Erscheinungsform ist der Hirsutismus (AZZIZ 2003, ARCHER 2004). Hierunter versteht man die Verstärkung der terminalen Körperbehaarung an den androgenabhängigen Haarfollikeln (Oberlippe, Kinn, Wange, Brust, Unterbauch, Schamregion, Oberschenkel). Abzugrenzen davon ist die Hypertrichosis als nicht androgenabhängige am ganzen Körper auftretende Verstärkung der Körperbehaarung. In die Einschätzung miteinzubeziehen sind ethnische Unterschiede (BALEN 2004): Asiaten haben weniger Haarfollikel als Kaukasier, Nordeuropäer weniger als Südeuropäer (ARCHER 2004).

Die Beurteilung des Hirsutismus kann klinisch nach Baron erfolgen: Grad I (leicht) zeigt eine Haarstraße vom Genitalbereich zum Nabel, im Bereich der Oberlippe sowie perimamillär. Beim mittelgradigen Schweregrad II sieht man zusätzlich eine deutliche Behaarung im Bereich des Kinns und der Oberschenkelinnenseite. Bei besonders starker Ausprägung des Grades III sind darüber hinaus der Prästernalbereich, der Rücken im Lendenbereich, das Gesäß und die Schultern betroffen (BARON 1974).

1961 wurde erstmals der Ferriman-Gallwey-Score beschrieben. International ist diese Beurteilung des Hirsutismus nach seiner modifizierten Form heute am populärsten. Der Körper wird in neun (vor Modifizierung sogar elf) verschiedene Regionen eingeteilt und regional bewertet. Es werden Punkte von 0 (für fehlende Terminalbehaarung) bis 4 (für stark ausgeprägte Terminalbehaarung) verteilt. Die Gesamtpunktzahl ergibt folglich einen Score von maximal 36 Punkten (FRASER 2004, ARCHER 2004). Hirsutismus beginnt ab einem modifizierten Ferriman-Gallwey-Score von 8 aufwärts (AZZIZ 2003, HARBORNE 2003).

Körperregionen zur Erstellung des modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores:

- **Oberlippe**
- **Kinn**
- **Brustwand**
- **Bauch**
- **Schambereich/ Übergang Unterbauch**
- **Arme**
- **Oberschenkel**
- **Schulter/ oberer Rücken**
- **Gesäß/ unterer Rücken**

Akne ist die häufigste Hauterkrankung in der gesamten Bevölkerung, die in der Regel v.a. das Gesicht betrifft. Bei Frauen mit Hyperandrogenämie sieht man in etwa 50% der Fälle besonders schwere Ausprägungen mit Befall von Hals, Brustkorb und oberer Rückenregion (ARCHER 2004).

Weiterhin sieht man möglicherweise beim PCOS eine für den Hyperandrogenismus typische Alopezie vom männlichen Typ mit Betonung der vorderen Kopfhautpartie der Haarkrone (FRASER 2004). Es erfolgt eine Einteilung der Schweregrade nach Ludwig von Grad I-III mit zunehmender Ausdünnung der Haare im Mittelscheitelbereich (LUDWIG 1977).

Bei PCOS-Patientinnen wird vermehrt eine sog. Acanthosis nigricans beobachtet. Es handelt sich hierbei um Hautveränderungen (Hyperpigmentierung, Hyperkeratose), die bevorzugt im Bereich von Nacken, Mammae und Axillen zu finden sind. Die Trias aus Hyperandrogenämie, Insulinresistenz und Acanthosis nigricans wurde daher auch als „HAIR-AN-Syndrom“ bezeichnet (BARBIERI 1983).

Unter Virilismus versteht man alle Androgenisierungserscheinungen, die über den Hirsutismus und eine Akne hinausgehen. Hierzu zählen Vermännlichungssymptome im Bereich des Genitale wie Klitorishypertrophie, Heiser- und Tieferwerden der Stimme sowie Zunahme von Muskelkraft und –masse.

1.2 Epidemiologie

Das PCOS ist eine der häufigsten endokrinen Störungen bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter (FRANKS 1995). Man geht von einer durchschnittlichen Prävalenz des PCOS von bis zu 10% aus (HART 2004). Es werden jedoch ethnische Unterschiede in der Prävalenz beschrieben. So sieht man bei südasiatischen Immigranten in Großbritannien eine Prävalenz von bis zu 52% (RODIN 1998). Weiterhin scheint der Schweregrad der Symptome sowie die Ausprägung der Insulinresistenz bei den Asiatinnen schwerer zu sein als bei Kaukasierinnen (WIJEYARATNE 2002, BALEN 2004).

1.3 Genetik

Das PCOS tritt familiär gehäuft auf (BALEN 2004). Familienstudien weisen auf eine genetische Komponente hin. In den durchgeführten Untersuchungen erscheint die Hyperandrogenämie als das am ehesten genetisch bedingte Kriterium des PCOS. Die Anzahl der nachzuverfolgenden Stammbäume ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und ihrer Assoziation mit einer Infertilität sehr begrenzt. Weiterhin sind die diagnostischen Kriterien des PCOS national und international sehr unterschiedlich, was vergleichende Untersuchungen erschwert (AMATO 2004).

Die meisten Untersuchungen weisen auf einen autosomal dominanten Erbgang hin. Das „PCOS-Gen“ konnte noch nicht gefunden werden, bzw. scheint es dieses auch nicht zu geben. Es handelt sich wahrscheinlich um eine polygenetische und multifaktoriell bedingte Erkrankung (AMATO 2004). Das unterschiedliche klinische Bild scheint aus einer sehr breiten Penetranz der Vererbung zu resultieren.

Es wurden eine Reihe vielversprechender Gene untersucht. Es gibt eine Region auf dem Chromosom 19p13.3 nahe dem Insulin-Rezeptorgen, die eine entscheidende Rolle spielen könnte. Das betroffene Gen hat wahrscheinlich Einfluß auf den Signaltransduktionsablauf, der zu einer erhöhten Expression einer Reihe von Genen führt, die für die Steroidsynthese und Insulinwirkung verantwortlich sind (TUCCI 2001). Mutationen der die ovarielle Androgensynthese kodierenden Gene sind als

Ursachen der Erkrankung denkbar. Auch Polymorphismen des Androgenrezeptors, des Sexualhormon bindenden Globulins, Follistatin und andere an der ovariellen Dysfunktion beteiligten Faktoren sind denkbar. Untersuchungen hierzu waren bislang jedoch noch nicht ausreichend erfolgreich (AMATO 2004). Es gibt eine Evidenz für die Beteiligung verschiedener Gene, jedoch steht ihre Identifikation bislang aus.

1.4 Pathophysiologie

Das PCOS ist ein Syndrom, das durch eine ovarielle Dysfunktion gekennzeichnet ist (FAUSER 2004). Es kommt zu charakteristischen Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Die Ursachen scheinen multifaktoriell und polygenetisch zu sein (BALEN 2004).

Charakteristisch für das PCOS ist eine Erhöhung der LH-Serumkonzentration, welches auf einer erhöhten Amplitude und Frequenz der LH-Freisetzung beruht (WALDSTREICHER 1988). Erhöhte LH-Konzentrationen können bei 40-60% der Patientinnen mit PCOS beobachtet werden (LAVEN 2002). Bei schlanken Patientinnen findet man insgesamt höhere LH-Konzentrationen als in einer adipösen Vergleichsgruppe (BALEN 2004). Erhöhte LH-Werte sind assoziiert mit einer niedrigeren Schwangerschafts- und erhöhten Abortrate (BALEN 1993). Da LH im Verhältnis zu FSH erhöht ist, gilt eine Erhöhung der LH-/FSH-Ratio (>2) als Charakteristikum der Erkrankung (TAYLOR 1997, BALEN 2004). Es liegt eine komplexe Funktionsstörung der hypothalamo-hypophysären Funktionseinheit vor. Die GnRH-Pulsgeneratoraktivität ist einerseits gehemmt, während andererseits die Sensitivität der Hypophyse für den GnRH-Stimulus erhöht ist (ORTMANN 1998).

Im gesunden Regelkreis fördert das gonadotrope Releasing-Hormon Gonadoliberin (GnRH) aus dem Hypothalamus die Freisetzung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse. GnRH wird pulsatil ausgeschüttet, d.h. vor einer Ovulation etwa alle 90 Minuten, danach alle 3-4 Stunden.

Eine kontinuierliche Abgabe oder ein kürzeres Intervall senkt die FSH- und LH-Ausschüttung, was dann zur Infertilität führen kann. Die LH- und FSH-Ausschüttung ändern sich im normalen Zyklus der Frau laufend und immer relativ zueinander. Darüber hinaus werden sie von Östradiol (E_2) und auch zentralnervös beeinflusst.

In der Follikelphase des weiblichen Zyklus ist die LH-Sekretion recht gering. Die von FSH geförderte E_2 -Bildung führt zur Stimulierung von LH und FSH und wiederum zu vermehrter E_2 -Produktion (positive Rückkopplungsschleife). Durch die darauffolgend sehr hohen LH-Spiegel wird die Ovulation ausgelöst. Fehlt der plötzliche Anstieg oder ist der LH-Spiegel nicht optimal, kommt es zu keiner Ovulation. In der Gelbkörperphase wirken Östrogene und Progesteron hemmend auf LH und FSH. Durch negative Rückkopplung nehmen wiederum auch deren Konzentrationen ab. So kommt es zur Menstruation mit anschließendem Neubeginn eines Zyklus, insofern es nicht zu einer Schwangerschaft gekommen ist.

Erhöhte LH-Werte sind pathognomonisch für das PCOS, jedoch nicht erforderlich für die Diagnosestellung. Ebenso konnte der Nachweis einer erhöhten LH-FSH-Ratio von Taylor bei bis zu 95% der Patientinnen beobachtet werden (TAYLOR 1997), für die Diagnose nach Rotterdam-Consensus ist die LH-Bestimmung sowie die LH-/FSH-Ratio nicht notwendig (FAUSER 2004).

Der Hyperandrogenismus gehört zu den Definitionskriterien des PCOS (FAUSER 2004). Ein biochemischer Nachweis gelingt nur bei einem Teil der Patientinnen. Die Hauptorte der Androgenbiosynthese sind bei der gesunden Frau das Ovar und die Nebennierenrinde (NNR). Sie produzieren Androstendion und Testosteron. 50% des zirkulierenden Testosterons entsteht durch periphere Konversion z.B. in Lunge, Leber, Fettgewebe und Haut aus Androstendion. Dies wird zu je 50% im Ovar und in der NNR produziert. Demgegenüber stammt Dehydroepiandrosteron (DHEA) zu über 90% aus der NNR.

Im Ovar werden Androgene in der Theka interna des Ovarialfollikels und in der NNR in der Zona fasciculata gebildet. Die beteiligten Enzyme der Steroidsynthese sind in beiden Drüsen die gleichen und werden durch LH (Ovar) und ACTH (NNR) reguliert.

Östrogene werden aus neutralen C19-Steroiden in phenolische C18-Steroide durch Aromatisierung der Androgene umgewandelt. Im Ovar geschieht dies in den Granulosazellen. Dieser Vorgang wird durch FSH stimuliert. 90% des Östradiols und 50% des Östrons werden so gebildet. Der Rest entsteht peripher z.B. in Uterus und Vagina. Durch C16-Hydroxilierung entsteht v.a. in der Schwangerschaft Östriol in der fetoplazentaren Einheit. Der genaue Weg der Biosynthese ist in Abb. 1.1 ersichtlich.

Der limitierende Schritt in der Steroidsynthese ist die Expression des P450c17-Gens, welches abhängig ist von LH und ACTH. Diese werden beeinflusst von modulierenden Peptiden wie z.B. Insulin und IGF (insulin-like-growth-factor).

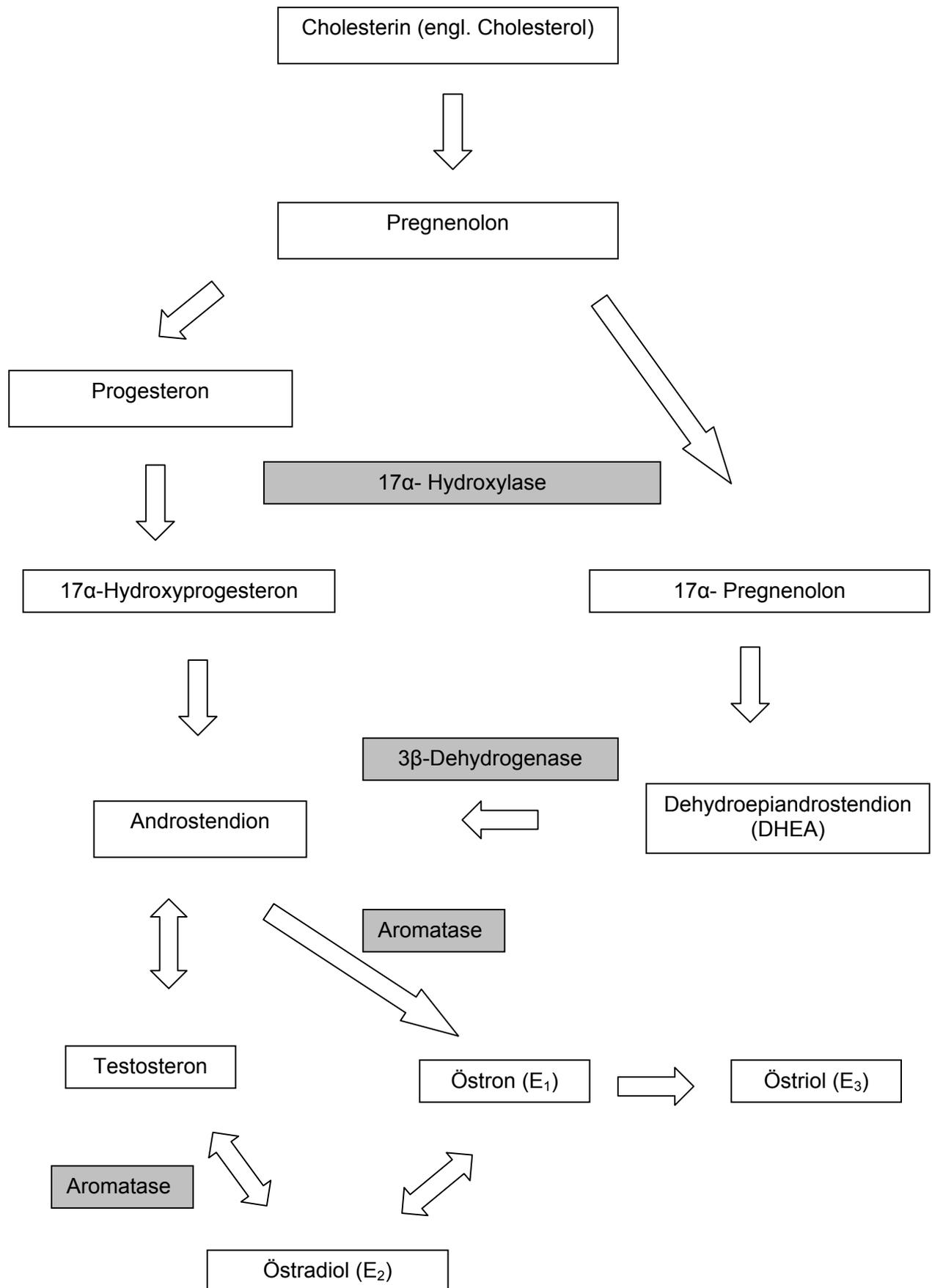
Eine gewisse Menge an Androgenen ist für ein normales Follikelwachstum und die Östrogensynthese im Ovar unabdingbar. Erhöhte Androgenkonzentrationen führen jedoch zu einer schlechteren Follikelreifung und einer erhöhten Anzahl atretischer Follikel.

Im gesunden Ovar erzeugen die Thekazellen Androgene als Antwort auf LH. In den Granulosazellen wird dann nach Stimulation durch FSH Androstendion durch die Aromatase zu Östron und Testosteron zu Östradiol umgewandelt („Zwei Gonadotropin - zwei Zell-Theorie“).

Die Östrogensynthese erfolgt v.a. in den gesunden Follikeln mit mehr als 8mm Durchmesser. Das Ovar ist beim PCOS der Hauptort der exzessiven Androgenausschüttung beruhend auf einer Dysregulation der Steroidsynthese (ROSENFELD 1990).

Beim PCOS resultiert durch die erhöhte LH-Sekretion ein Ungleichgewicht zugunsten der Androgene. Die atretischen Follikel sind nicht in der Lage Östrogen aus Androstendion umzuwandeln. Der Stromaanteil der Ovarien nimmt zu. Die Androstendionkonzentration steigt. IGF-1 und Insulin spielen eine verstärkende und modulierende Rolle (BALEN 2004).

Abb. 1.1: Steroidsyntheseweg



Da nicht alle PCOS-Patientinnen einen erhöhten LH-Spiegel haben, kann dies nicht der alleinige Grund für die hormonelle Störung sein. Die vorliegende Thekazell-Dysfunktion muß noch durch andere Faktoren wie Insulin oder IGF-1 beeinflusst werden (BALEN 2004).

1921 wurde erstmals eine Assoziation von Hyperandrogenämie und einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels beschrieben, der „Diabetes bärtiger Frauen“ (ACHARD 1921). Dunaif beschrieb 1989, dass eine Mehrzahl der PCOS-Patientinnen unabhängig von ihrem Körpergewicht insulinresistent sei (DUNAIF 1989). Man sieht eine erhöhte Prävalenz einer gestörten Glukosetoleranz (etwa 30%) bzw. eines manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (etwa 7%) im Zusammenhang mit einem PCOS (LEGRO 1999).

Die Assoziation von Insulinresistenz, kompensatorischer Hyperinsulinämie und Hyperandrogenismus ist heute ein anerkanntermaßen wichtiger Teil der Pathogenese des PCOS (BALEN 1999). Die Insulinresistenz tritt bei PCOS-Patientinnen unabhängig vom BMI auf, wobei natürlich eine vorhandene Adipositas synergistische Effekte besitzt (BALEN 2004).

Insulin führt auf verschiedene Weise zur Erhöhung der Androgenwerte. Es wirkt wie ein Co-Gonadotropin und führt an der Hypophyse zu einer vermehrten LH-Sekretion. Im Ovar und in der NNR regt es die Androgensynthese über eine vermehrte Synthese des Cytochrom p450c17 α an. Weiterhin verstärkt es die Hyperandrogenämie durch Verminderung der SHBG-Synthese in der Leber (BALEN 2004, HOMBURG 2004). In der Leber wird durch eine Hyperinsulinämie die Produktion des Insulin-like-growth-factor-binding-protein-1 (IGFBP-1) gesenkt, wodurch es zu einer weiteren Erhöhung der Bioverfügbarkeit von IGF-1 und IGF-2 führt (ORTMANN 1998, BALEN 2004). Beide sind wichtige Regulatoren der ovariellen Follikelreifung und Steroidsynthese. Resultat ist auch hier die vermehrte Androgenproduktion.

1.5 Diagnostik

Bei allen Patientinnen sollte eine allgemeine Anamnese inklusive der Familienanamnese sowie eine körperliche Untersuchung erfolgen. In der Anamnese ist nach Kinderwunsch und evtl. vorangegangenen Aborten zu fragen. Es sollte eine Zyklusanamnese erhoben werden (FRASER 2004). Der BMI sollte bestimmt werden. Die Prävalenz der Adipositas liegt bei PCOS-Patientinnen deutlich über der Normalbevölkerung (CIAMPELLI 1999). Sie zeigen ein Fettverteilungsmuster vom androiden Typ. Selbst bei schlanken Frauen sieht man dieses Fettverteilungsmuster (KIRCHENGAST 2001). Eine Erhebung der „Waist-Hip-Ratio“ kann erfolgen (FRASER 2004). Typischerweise ist diese erhöht auf $>0,85$ (CATTRALL 2004). Des Weiteren sollte bei der gynäkologischen Untersuchung auf eine evtl. Klitorishypertrophie geachtet werden (FRASER 2004).

Der Definition des PCOS liegt u.a. der Hyperandrogenismus zugrunde. Klinisch fällt dieser beim PCOS am ehesten durch den Hirsutismus auf. Dieser sollte mittels Ferriman-Gallwey-Score eingeschätzt werden (s. 1.1.3). Weiterhin sieht man bei diesen Patientinnen Akne und eine Alopezie vom männlichen Typ. Die Alopezie wird üblicherweise in die Schweregrade I-III nach Ludwig eingeteilt (LUDWIG 1977).

Der biochemische Nachweis der Hyperandrogenämie gelingt nicht bei allen Frauen, die Zeichen eines Hyperandrogenismus zeigen. Androgenwerte besitzen eine große Variabilität innerhalb der Normalbevölkerung. Die zugrunde gelegten Normalverteilungen der Meßwerte sind häufig wegen unzureichend charakterisierter Normalpopulationen in Frage zu stellen. Zusätzlich werden unterschiedliche Labormethoden verwendet, was die Festlegung von anerkannten Normwerten weiter erschwert (FAUSER 2004). Die Messung des freien Testosterons oder des freien Androgenindex (FAI) ist die sensitivste biochemische Methode zur Untersuchung der Hyperandrogenämie. Das freie Testosteron kann durch verschiedene Labormethoden gemessen bzw. aus der Konzentration des Gesamttestosterons und des Sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) errechnet werden (FAUSER 2004).

$$\text{FAI} = \text{Gesamttestosteron T} \times 100 / \text{SHBG}$$

Die Messung des Gesamttestosterons ist als weniger sensitiver Parameter einer Hyperandrogenämie zu betrachten (FAUSER 2004). Bei einem Teil der PCOS-Patientinnen findet man erhöhte Dehydroepiandrosteronwerte (DHEA) bzw. seines sulfatierten Metaboliten DHEA-Sulfat (DHEAS). Die Bestimmung von DHEAS ist häufig Teil der PCOS-Diagnostik (ORTMANN 1998, FRASER 2004). Zur Beurteilung der Androgene und ihrer verwandten Hormone können weiterhin das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), 17 α -Hydroxyprogesteron sowie das freie Cortisol im 24h-Urin bestimmt werden (FRASER 2004).

Manche PCOS-Patientinnen haben einen erhöhten Prolaktinspiegel. Deshalb sollte man bei geringgradigen Prolaktinerhöhungen auch immer an die Differentialdiagnose PCOS denken. Die Prolaktinbestimmung gehört zur Basisdiagnostik bei Sterilitätspatientinnen (ORTMANN 1998).

Eine Hyperandrogenämie anderer Ätiologie sollte bei erhöhtem DHEAS mittels eines Dexamethason-Hemmtests ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist bei erhöhtem DHEAS auch an ein late-onset-AGS (AGS = adrenogenitales Syndrom) zu denken. Vor der Durchführung einer kostenaufwändigen molekulargenetischen Untersuchung ist zumeist die Durchführung eines ACTH-Tests ausreichend (ORTMANN 1998).

Durch die Bestimmung folgender Hormone im Serum ist eine Bestandsaufnahme der Hypophysen-Ovar-Achse möglich: LH, FSH, Östradiol, Progesteron und β -HCG (FRASER 2004). Die LH-/FSH-Ratio liegt typischerweise über 2. Es sei jedoch betont, dass keine Hormonbestimmungen für die Diagnosestellung anhand der Kriterien der ESHRE notwendig sind (FAUSER 2004).

Im Ultraschall diagnostiziert man die pathognomonischen polyzystischen Ovarien. Das Ovarvolumen liegt insgesamt über 9cm³. Peripher um ein durch vermehrte Echogenität gekennzeichnetes ovarielles Stroma liegen mehr als 10 Follikel mit etwa 2-8 mm Durchmesser (ATIOMO 2000, BALEN 2004). Das Endometrium sollte zur Beurteilung der Beschaffenheit und Dicke sonografiert werden (FRASER 2004).

Das PCOS ist häufig mit dem metabolischen Syndrom assoziiert. Es ist sinnvoll, sich bei der Diagnostik einen Überblick über metabolische Risikoparameter zu verschaffen. PCOS-Patientinnen zeigen niedrigere HDL-Werte und höhere Triglyceridwerte als gesunde Frauen. Die LDL-/HDL-Ratio ist typischerweise erhöht (CATTRALL 2004). Die Blutdruckmessung ist bei PCOS-Patientinnen aufgrund ihres Risikoprofils sinnvoll. Während junge Patientinnen in der Regel noch normale Werte zeigen, ist das Risiko für hypertensive Blutdrücke bei älteren Patientinnen um das 2,5 fache erhöht (FRASER 2004).

Zur Feststellung der Hyperinsulinämie und Insulinresistenz gibt es verschiedene Methoden. Die exakteste Methode zur Einschätzung der Insulinresistenz ist die Durchführung der hyperinsulinämischen, euglykämischen Clamp-Technik, welche für die Routine zu aufwendig ist (FAUSER 2004, GRAF 2006). Die ausschließliche Nüchternblutzuckerbestimmung ist als unzureichend zu betrachten. Das beste Kosten- bzw. Aufwand-Nutzen-Verhältnis hat die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT, FRASER 2004). Eine zusätzliche Bestimmung des nüchternen Seruminsulins ermöglicht eine Abschätzung der Insulinresistenz mittels HOMA-Index (homeostatic model assessment). Die Methode ist zwar nicht so exakt wie die Clamp-Technik für die tägliche Routine jedoch als ausreichend zu betrachten (DIAMANTI-KANDARAKIS 2004, HAHN 2004).

HOMA-Index

$$\frac{\text{Seruminsulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Plasmaglukose (nüchtern, mg/dl)}}{405}$$

$$\frac{\text{Seruminsulin (nüchtern, } \mu\text{U/ml)} \times \text{Plasmaglukose (nüchtern, nmol/l)}}{22,5}$$

Bewertung:

- < 2: normal
- 2 - 2,5: V.a. Insulinresistenz
- > 2,5: Insulinresistenz wahrscheinlich

1.6 Therapie des PCOS

Es stehen eine Vielzahl von Therapiekonzepten zur Verfügung, die an die individuelle Situation der Patientin angepaßt werden.

1.6.1 Gewichtsreduktion

Die Pathophysiologie zugrunde legend ist einer der wichtigsten Therapieansätze die Gewichtsreduktion. Es wurde nachgewiesen, dass Gewichtsverlust allein zur Normalisierung der hormonellen Funktionsstörung und darauffolgend zur Zyklusnormalisierung mit Ovulation und Schwangerschaft führen kann. 5-10% Körpergewichtsverlust bei adipösen PCOS-Patientinnen führt zur Wiederherstellung der Reproduktion in 55-100% innerhalb eines halben Jahres. Da dies die nebenwirkungsärmste und preiswerteste Therapie ist, die darüber hinaus weitere positive Nebeneffekte hat, sollte die Gewichtsreduktion bei adipösen PCOS-Patientinnen immer die First-line-Therapie darstellen (PASQUALI 1989, KIDDY 1992, CLARK 1995, HOMBURG 2004).

1.6.2 Medikamentöse Therapie des PCOS

1.6.2.1 Medikamentöse Therapie des PCOS ohne Kinderwunsch

Machen die Symptome der Hyperandrogenämie mit Hirsutismus, Akne und Seborrhoe den eigentlichen Leidensdruck der Patientin aus, stellen orale Kontrazeptiva mit antiandrogener Wirkungskomponente die Mittel der ersten Wahl dar (ARCHER 2004). Die antiandrogene Wirkung wird über Östrogen- und Gestagenkomponenten erzeugt. Diese hemmen die hypophysäre Gonadotropinsekretion und führen somit zu einer Suppression der ovariellen Steroidsynthese. Der Östrogenanteil führt zur hepatischen Mehrproduktion von SHBG. Bestimmte Gestagenkomponenten wirken durch eine kompetitive Blockade des Androgenrezeptors, der Hemmung der 5 α -Reduktase und Erhöhung der Testosteron-Clearance (SCHÜRING 2005).

In Tab. 1.1 sind verschiedene Präparate nach ihrem antiandrogen wirksamen Gestagen geordnet. Eine Besserung der Akne ist nicht vor einer Therapiedauer von drei Monaten zu erwarten, beim Hirsutismus sogar erst nach 6-8 Monaten (ARCHER 2004). Eine antihormonelle Therapie führt zu einer Hemmung des Haarwachstums. Erst nach dieser Therapie sollte man mit einer definitiven Haarentfernung wie z.B. Laser oder Elektrolyse beginnen (AZZIZ 2003).

Ist ein orales Kontrazeptivum mit antiandrogenem Gestagenanteil nicht ausreichend, muß man u.U. zusätzlich ein höher dosiertes Gestagenmonopräparat einsetzen (ARCHER 2004). In Deutschland ist Cyproteronacetat (CPA) hierzu zugelassen (Androcur®, Virilit®). Eine klinische Besserung ist zum Teil erst nach 9-12 Monaten nachzuweisen. Die Erhaltungsdosis sollte möglichst niedrig erfolgen (SCHÜRING 2005).

Als Nebenwirkungen sind zu erwarten: Müdigkeit, Libidoverlust, Depression, Gewichtszunahme, Zwischenblutungen und Mastodynie. Diese können bei starker Dosierung sehr ausgeprägt sein. Daher sollte die Hochdosistherapie zeitlich begrenzt bleiben (SCHÜRING 2005).

Weiterhin kommt Spironolacton als Medikament in Frage: Der Aldosteronantagonist wirkt antiandrogen über eine Hemmung der ovariellen und adrenalen Androgenproduktion, eine Androgenrezeptorblockade, einer Hemmung der 5 α -Reduktase und Erhöhung des SHBG-Spiegels. In den USA Mittel der ersten Wahl ist es in Deutschland zur Therapie der Hyperandrogenämie nicht zugelassen (FARQUHAR 2003, SCHÜRING 2005). Theoretisch kann man durch eine Kombination mit oralen Kontrazeptiva eine potenzierende Wirkung erzielen. Aufgrund der unter Spironolacton fraglich erhöhten Fehlbildungsrate sollte ohnehin auf eine sichere Kontrazeption geachtet werden. Einer Cochrane-Analyse zufolge wurden Patientinnen mit Hirsutismus erfolgreicher mit Spironolacton als mit Plazebo, CPA oder Finasterid behandelt (FARQUHAR 2003, ARCHER 2004).

Tab. 1.1: Orale Kontrazeptiva mit antiandrogenem Gestagenanteil (Schüring 2005)

Ethinylestradiol	Gestagen	Handelsname	antiandrogene Wirkung
35µg	Cyproteronacetat (CPA) 2mg	Diane 35®	Günstige Beeinflussung von Akne, Hirsutismus sowie endokriner und sonografischer PCOS-Parameter, Zulassung zur Therapie der Akne, keine Zulassung zur Kontrazeption
30µg	Dienogest (DNG) 2mg	Valette®	Effektive Behandlung von Symptomen an Haut und Haaren, Zulassung zur Therapie der leichten Akne sowie zur Kontrazeption
30µg	Drospirenon (DRSP) 3mg	Yasmin® Petibelle®	Wirksam bei Akne und Hirsutismus. Günstiger Einfluß auf prämenstruelles Syndrom und Gewichtszunahme, Zulassung als Kontrazeptivum
50µg 50µg Mestranol 30µg	Chlormadinonacetat (CMA) 1mg, 2mg 2mg 2mg	Neo-Eunormin® Gestamestrol N® Belara®	Gut bei geringer Symptomatik, bessere Verträglichkeit, Zulassung als Kontrazeptivum

Finasterid ist ein 5 α -Reduktase-Inhibitor, der die Umwandlung von Testosteron zum potenteren Dihydrotestosteron hemmt. Hierdurch wird das Haarwachstum positiv beeinflusst (ARCHER 2004). Flutamid ist ein nicht-steroidaler Androgenrezeptor-antagonist, der die zelluläre Aufnahme von Testosteron und Dihydrotestosteron hemmt. Flutamid und Finasterid sind bei Frauen in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen, u.a. da sie teratogen wirken (SCHÜRING 2005).

Glukokortikoide hemmen durch eine negative Rückkopplung auf ACTH die Androgensynthese in der NNR. Vor Therapiebeginn sollte bei einem erhöhten basalen DHEAS der adrenale Teil der Androgenproduktion durch einen Dexamethason-Hemmtest nachgewiesen werden. Erhöhte DHEAS-Werte sollten sich im Test normalisieren, Testosteron sollte absinken. Die Glukokortikoidgabe, z.B. Dexamethason 0,25 mg täglich, reicht als Monotherapie bei Hirsutismus nicht aus (AZZIZ 2003). Eine Kombination von Glukokortikoiden mit oralen Kontrazeptiva, CPA oder Spironolacton scheint sinnvoll, ist aber nicht durch Studien belegt (SCHÜRING 2005).

GnRH-Analoga hemmen die ovarielle Steroidsynthese über eine Suppression der hypophysären Gonadotropin-Sekretion. Die Therapie hat sich bislang nicht durchgesetzt. Die Wirkung von GnRH-Agonisten auf den Hirsutismus ist relativ variabel. Eine 6-monatige Behandlung ist antiandrogenen Kontrazeptiva oder einer CPA-Monotherapie nicht überlegen. Es ist zur länger dauernden Therapie wegen der drohenden Hypoöstrogenämie mit Osteoporose, Scheidentrockenheit, Stimmungsschwankungen etc. weniger geeignet. Es muß eine Substitution durch ein Östrogen-Gestagen-Präparat („Add-back“) erfolgen (ARCHER 2004). Die Therapie ist sowohl aufwendig als auch teuer und daher nur eine Alternative bei Therapieversagern (SCHÜRING 2005).

Insulinsensitizer stellen einen weiteren erfolgversprechenden Therapieansatz dar, weil man sich durch die Verbesserung der Insulinsensitivität eine Verminderung der Hyperandrogenämie und ihrer Symptome versprechen kann (ARCHER 2004). Bislang wurden Metformin, Glitazone und Acarbose eingesetzt. Metformin ist das am häufigsten eingesetzte Präparat, zu dem die meisten positiven Studienergebnisse vorliegen (LAM 2004, BÜHLING 2006). Metformin ist ein Biguanid, welches die hepatische Glukoneogenese hemmt. Biguanide werden seit Mitte der 90er Jahre beim PCOS eingesetzt (NESTLER 2002). Die Nebenwirkungen sind v.a. gastrointestinal wie Übelkeit, Diarrhoe und Blähungen. Eine seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung ist die Laktatazidose. Vor Therapiebeginn sollte durch eine Serumkreatininbestimmung eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden, da diese das Risiko der Laktatazidose deutlich erhöht. Die Studienergebnisse im Bereich der PCOS-Therapie ohne Kinderwunsch sind variabel. Die Tagesdosis liegt zwischen 1000 mg und 2000 mg (ARCHER 2004). Der Hirsutismus wird zwar positiv, jedoch anscheinend weniger gut beeinflusst als die hormonellen und metabolischen Parameter. Dies könnte aber auch an einer unzureichenden Therapiedauer von meist 6 Monaten in den vorliegenden Untersuchungen liegen (KELLY 2002). Bei Thromboseneigung der Patientin und Kontraindikationen für östrogenhaltige Kontrazeptiva kann der Einsatz von Metformin sinnvoll sein (HAHN 2004). Das metabolische Risikoprofil wird positiv beeinflusst (LORD 2003). Der Effekt auf eine geplante Gewichtsreduktion wird kontrovers beurteilt (KELLY 2002, LORD 2003, HAHN 2004). Problematisch ist leider die bislang fehlende Zulassung für die Diagnose PCOS, was außerhalb von Studien einen Off-Label-Use bedeutet (MUTH 2004).

1.6.2.2 Medikamentöse Therapie des PCOS bei Kinderwunsch

Die ovarielle Stimulation beim PCOS stellt eine Herausforderung dar, weil diese Patientinnen ein hohes Risiko der Überstimulation und Mehrlingsschwangerschaft haben (KECK 1994, CHRISTIN-MAITRE 2003, HOMBURG 2004, SCHÜRING 2005). Weiterhin muß sowohl bei spontanen als auch nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen mit einer erhöhten Abortrate im Vergleich zu normalen Patientinnen gerechnet werden (JAKUBOWICZ 2002).

First-line-Therapie zur Follikelreifung und Ovulationsauslösung bei Kinderwunsch ist die Gabe von Clomifen (NESTLER 1998, LAM 2004). Es ist preiswert, gut verfügbar und einfach in der Anwendung. Als Antiöstrogen wirkt es an den hypothalamischen Östrogenrezeptoren, indem es den östrogenvermittelten, negativen Feedback unterbricht und somit über die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zur Follikelreifung führt. 20-25 % der Frauen zeigen eine Clomifen-Resistenz (HOMBURG 2004). Eine Abfolge von 6-8 ovulatorischen Zyklen ist in der Regel ausreichend, um beurteilen zu können, ob eine Schwangerschaft erzielt werden kann. Daher ist eine länger dauernde Therapie wenig sinnvoll (GYSLER 1982, SALEH 2004).

Clomifenversagen ist definiert als Wirkungslosigkeit bei einer täglichen Dosierung von 150 mg bzw. 6-8 nachgewiesenermaßen ovulatorischen Zyklen, die nicht zu einer Schwangerschaft geführt haben (HOMBURG 2004). Auch wenn bei 80 % eine Ovulation erreicht werden kann, führt dieses leider nur in 40 % zur Schwangerschaft. Die Diskrepanz zwischen Ovulations- und Schwangerschaftsrate läßt sich vor allen Dingen durch den antiöstrogenen Effekt am Endometrium und Cervikalschleim erklären (HOMBURG 2004). Clomifen-resistente Frauen sind i.A. adipöser, haben eine ausgeprägtere Insulinresistenz und Hyperandrogenämie (IMANI 1998).

Die Insulinresistenz ist nicht die alleinige Ursache für das PCOS, führt aber zu einer Verstärkung des Circulus vitiosus durch eine Steigerung der adrenalen und ovariellen Androgenproduktion. Verschiedene Studien zeigen eine positive Wirkung von Metformin durch eine signifikante Senkung der Androgene, eine Besserung der Insulinresistenz, eine Normalisierung des Menstruationszyklus, eine Erhöhung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) und eine Senkung des Hirsutismus-Scores (VELAZQUEZ 1994, NESTLER 1998, GLUECK 1999, ELTER 2002, KELLY 2002, LORD 2003, HOMBURG 2004). Therapeutische Effekte können bereits nach drei Monaten erzielt werden (SCHÜRING 2005). Durch Metformin können die kardiovaskulären Risikoparameter, die gestörte Glukosetoleranz und der BMI günstig beeinflusst werden (HAHN 2004).

Die Indikation der Metforminverordnung bei anovulatorischen PCOS–Patientinnen zeigt sich momentan noch als problematisch. Erstens ist schwierig vorherzusagen, welche Patientinnen Metformin-Responder sind, zweitens existiert leider eine Zulassungsproblematik (MUTH 2004). Da Metformin ein direkter, die Androgenproduktion senkender Effekt am Ovar zugesprochen wird (MANSFIELD 2003), verordnet man Metformin momentan „blind“ in der Hoffnung auf einen Therapieerfolg (HOMBURG 2004). Vorliegende Daten sprechen jedoch für das Präparat. Es gibt eine große Reihe von Studien, die den Effekt von Metformin als alleinige Medikation in einer Dosierung von 1500- 2550 mg/d bei Frauen mit PCOS untersucht haben (BÜHLING 2006). In einer großen Metaanalyse von Lord et al. konnte eine Verbesserung der Ovulationsrate sowohl für die Metformin-Monotherapie als auch für die Kombination mit Clomifen nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine Ovulationsrate Metformin 46% versus Plazebo 24% und in Kombination mit Clomifen 76% versus Clomifen-Monotherapie 42% (LORD 2003). Ebenso kann durch den Metformin-Einsatz das Behandlungsergebnis von IVF/ICSI vorteilhaft beeinflusst werden (STADTMAUER 2001, SCHÜRING 2005). Adipöse Patientinnen zeigen ein schlechteres Ansprechen auf Metformin. Hier sollte zunächst die Gewichtsreduktion im Vordergrund stehen (SCHÜRING 2005). Bei nicht adipösen Patientinnen (BMI <30kg/m²) mit PCOS und Insulinresistenz scheint Metformin sogar in der Monotherapie gegenüber Clomifen überlegen zu sein. Bei der Erstbehandlung sahen Palomba und Mitarbeiter eine höhere Schwangerschafts- bei geringerer Abortrate (PALOMBA 2005).

Es gibt wiederum neue Ansätze, die eine neue Generation oraler Antidiabetika, die Insulinsensitizer (Glitazone), zur Senkung der Insulin-Konzentration untersuchen. Ein Urteil hierzu ist derzeit noch nicht möglich (GHAZEERI 2003, HOMBURG 2004). Glukokortikoide reichen zur Ovulationsinduktion allein nicht aus. Von einer Monotherapie wird abgeraten. In der Kombination mit Clomifen verbessern sie jedoch dessen Ansprechen (BECK 2005, ELNASHAR 2006). Dexamethason wird bei Clomifen-Versagern häufig als adjuvantes Medikament mit Clomifen zusammen gegeben (0,5 mg/d zur Nacht, HOMBURG 2004).

Bei Clomifen-Resistenz sind Gonadotropine das Mittel der Wahl zur ovariellen Stimulation (SCHÜRING 2005). Hier sollte reines FSH dem Mischpräparat HMG gegenüber bevorzugt werden. Es lassen sich zwar keine Unterschiede in der Schwangerschaftsrate und Aborthäufigkeit zeigen, jedoch wurden unter FSH weniger Überstimulationen gesehen (NUGENT 2000).

Polyzystische Ovarien enthalten doppelt so viele oder mehr kleine Antralfollikel als normale Ovarien. Diese zeigen eine gleiche Ansprechbarkeit auf FSH wie normale Ovarien (VAN DER MEER 1988). So kommt es, dass die Hauptkomplikationen der FSH-Stimulation die polyfollikuläre Entwicklung ist, welche in Überstimulationssyndrom und Mehrlingsschwangerschaften münden kann (KECK 1994). Bei dieser Patientinnengruppe ist der Spielraum zwischen unzureichender Stimulation und Überstimulation besonders gering (HOMBURG 2004), deshalb sollte FSH in niedrig dosierten Protokollen angewandt werden (SCHÜRING 2005). Weit verbreitet ist das „Low-dose-step-up-Protokoll“. Dieses zeichnet sich durch eine niedrige Rate an polyfollikulärem Wachstum, Überstimulationen und Mehrlingsschwangerschaften bei guten Schwangerschaftsraten aus (STOWITZKI 1994, CHRISTIN-MAITRE 2003). Alternativ ist das „Step-down-Protokoll“ möglich. Hier ist jedoch die Gefahr des polyfollikulären Wachstums größer (CHRISTIN-MAITRE 2003). Eine Vorbehandlung mit Metformin mit einer Dauer von einem Monat kann günstig sein, da dies das Ansprechen der Ovarien auf die zugeführten Gonadotropine bei einer low-dose FSH-Behandlung verbessern soll (DE LEO 1999). Glukokortikoide bieten in Kombination mit Gonadotropinen wahrscheinlich keinen Vorteil (SCHÜRING 2005).

Zur Ovulationsauslösung benötigen insulinresistente Frauen erhöhte Gonadotropinkonzentrationen. Übergewichtige Patientinnen, die mit einer niedrig dosierten Therapie behandelt werden, zeigen niedrigere Schwangerschafts- und erhöhte Abortraten. Kommen Adipositas und Insulinresistenz zusammen, verstärkt

sich dieses Problem, jedoch besteht auf der anderen Seite bei höherer Gonadotropindosis ein erhöhtes Risiko für ein Überstimulationssyndrom (HOMBURG 2004).

Aromataseinhibitoren, die zentral antiöstrogen wirken, ohne jedoch die peripheren antiöstrogenen Effekte des Clomifens zu haben, stellen ein innovatives Therapiekonzept dar (SCHÜRING 2005). Sie haben sich in Studien als wirksam bei Clomifen-resistenten PCOS-Patientinnen gezeigt (MITWALLY 2001). Es fehlen weitere große Studien zur endgültigen Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit (HOMBURG 2004).

1.6.3 Chirurgische Therapie des PCOS

Die Grundidee der chirurgischen Therapie des PCOS beruht darauf, dass die Zerstörung eines gewissen Anteils von androgenproduzierendem Gewebe im Ovar zu einer Verminderung der intraovariellen Androgenproduktion und somit zu einer Reduktion des zirkulierenden Androgens führt. Sowohl im Ovar als auch im Gesamtorganismus kommt es zu einer Reduktion der negativen Androgeneffekte und Zunahme des Östrogeneinflusses. Dies führt zu einer Normalisierung der Follikelreifung und -selektion im Ovar mit der Möglichkeit einer Ovulation. Auf der anderen Seite werden die Störmechanismen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse dadurch korrigiert (FARQUHAR 2004).

Stein und Leventhal beschrieben als erste im Jahr 1935 eine keilförmige Resektion der Eierstöcke als Behandlungsoption bei PCOS und Infertilität (STEIN 1935). Die Frauen erhielten eine Laparotomie, wobei etwa die Hälfte bis Dreiviertel des Eierstockgewebes entfernt wurde (STEIN 1939). Dieser Erstbeschreibung folgend wurde die Keilexzision im Bereich der Eierstöcke der Goldstandard zur Behandlung der Anovulation bei PCOS. 1962 wurden Daten veröffentlicht, in denen die durchschnittliche postoperative Schwangerschaftsrate bei 63% lag (GOLDZIEHER 1962).

In den sechziger und siebziger Jahren wurde dieses Operationsverfahren aus zwei Gründen wieder verlassen:

Zum einen waren es die postoperativen Spätfolgen. Nachdem nun die endokrinologischen Ursache der Infertilität beseitigt war, kam es zu einer Subfertilität bedingt durch tubare Adhäsionen. Diese traten bei fast allen Frauen auf. Weiterhin war mittlerweile die Möglichkeit der Ovulationsauslösung durch Pharmaka wie Clomifen und Gonadotropine gegeben (FARQUHAR 2004). Unter hormoneller Stimulation mit Clomifen wurden damals Ovulationsraten von 60-80% beschrieben. Die Schwangerschaftsraten lagen darunter zwischen 30 und 60% mit einer Rate an Mehrlingsschwangerschaften von 6-10% (JOHNSON 1966, CONNAUGHTON 1974). Es blieben nach wie vor 15% der Frauen anovulatorisch, denen eine Second-line Therapie mit Gonadotropin angeboten werden konnte. Hierbei lagen die Ovulationsraten über 70% mit einer Schwangerschaftsrate zwischen 30–40% (BAYRAM 2001). Risiken dieser Behandlung sind das Überstimulationssyndrom (OHSS) und Mehrlingsschwangerschaften (FAQUHAR 2005). Zwei Drittel aller Zwillings- oder höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften können auf eine Gonadotropinbehandlung zurückgeführt werden (FAHRI 1995).

Zum anderen wurde mit der Entwicklung der minimalinvasiven Chirurgie diese zu einer therapeutischen Alternative der Gonadotropinbehandlung bei Frauen, die Clomifen-resistent waren. Dies trifft immerhin auf 20-25% der Patientinnen zu (HOMBURG 2004). Gjonnaess gilt als Erstbeschreiber des „Laparoscopic ovarian drilling“ (GJONNAESS 1984, FARQUHAR 2005). Es handelt sich dabei um eine laparoskopische Oberflächenbehandlung des Ovars, wobei je nach Größe des Ovars bis zu 10 wenige Millimeter tiefe Koagulationen oder Stichelungen mit einem Durchmesser von 3-5mm gesetzt werden (FAQUHAR 2005, GRAF 2006). Gjonnaess verwendete die Elektrokoagulation. Heute werden sowohl die Koagulation als auch der Laser (CO₂-, Argon- oder Nd:YAG-Laser) eingesetzt (FAQUHAR 2005). Nach aktueller Studienlage ist keine dieser Techniken den anderen überlegen (FARQUHAR 2004).

Postoperativ wurden im Serum ein Abfall der Androgene und LH sowie ein Anstieg von FSH festgestellt. Dies wurde sowohl für die Keilexzision durch Laparotomie nach Stein als auch für die Laparoskopie berichtet. Es kommt zu einer Reduktion von 40-50 % des gesamten und freien Testosterons im Vergleich zu präoperativen Werten (KATZ 1978, GREENBLATT 1987, ARMAR 1990, ABDEL GADIR 1992). Frauen mit einem LH-Wert über 10 IU/l zeigen ein signifikant besseres Ansprechen auf das laparoskopische „Ovarian drilling“ als Frauen mit niedrigeren Werten (LI 1998, ABDEL GADIR 1990). Außerdem konnte gezeigt werden, dass schlanke Frauen besser auf die Therapie ansprechen als Übergewichtige (GJONNAESS 1994). Ebenso ist eine kürzere Dauer der Infertilität an sich ein positiver prädiktiver Wert (LI 1998).

In einer Metaanalyse von Faquhar zeigte sich kein Unterschied in der Rate an Aborten und Lebendgeburten zwischen Laparoskopie und Gonadotropinbehandlung. Die Rate an Mehrlingsschwangerschaften war bei der Laparoskopie deutlich geringer (LAZOVIZ 1998, VEGETTI 1998, FAQUHAR 2002, BAYRAM 2004, FAQUHAR 2005). Gonadotropine bieten den Vorteil einer non-invasiven Therapie mit einer besseren Zykluskontrolle aber den Nachteilen von Überstimulationsyndrom, Mehrlingsschwangerschaft und der Notwendigkeit von wiederholten Arztkonsultationen und Injektionen (FAQUHAR 2004). Unter ökonomischen Gesichtspunkten kann die Laparoskopie als einmalige, evtl. sogar ambulante Behandlung favorisiert werden (FAQUHAR 2005). Faquhar verglich beide Therapieoptionen unter Kostengesichtspunkten, so ist die chirurgische Behandlung 30% günstiger als die hormonelle Stimulation (FAQUHAR 2002). Betrachtet man die langfristigen Folgekosten, verstärkt sich dieses Ungleichgewicht aufgrund der erhöhten Mehrlingsrate nach Gonadotropinbehandlung. Nachteile ergeben sich aus allgemeinchirurgischen Komplikationen wie z.B. der Adhäsionsbildung mit tubarer Sterilität und den Narkoserisiken (GREENBLATT 1993). Weiterhin wird als Langzeitfolge ein vorzeitiges Ovarialversagen diskutiert, worüber allerdings bislang kein Bericht vorliegt (FAQUHAR 2005).

Eine mögliche Therapieoption ist die chirurgische Vorbehandlung vor hormoneller Stimulation: Man sieht ein verbessertes postoperatives Ansprechen auf eine hormonelle Stimulation, seien es Gonadotropin alleine bzw. in Kombination mit Clomifen (FAQUHAR 2004).

Die Laparoskopie ist geeignet zur Behandlung des Kinderwunsches bei PCOS, jedoch besteht keine Evidenz für die Behandlung der klinischen Symptome wie z.B. den Hirsutismus (FAQUHAR 2005).

Bislang ist unklar, wie lange die positiven Effekte der Operation anhalten (FAQUHAR 2005), daher lehnt z.B. Schüring Operation wegen ihrer Invasivität und nur wahrscheinlich eher nur kurzfristigem Erfolg ab (SCHÜRING 2005).

1.6.4 Therapie des PCOS in der Schwangerschaft

Es gibt eine Reihe von Daten, die Metformin bei Fortführung der Medikation in der Schwangerschaft eine Reduktion der Abortrate zuschreiben (GLUECK 2002, JAKUBOWICZ 2002). Glueck konnte in einer Kohortenstudie zeigen, dass der Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft zur Reduktion der Prävalenz eines Gestationsdiabetes bei PCOS von 25% auf 3% führte, allerdings wurden damit auch Dreiviertel der Patientinnen umsonst behandelt (GLUECK 2002). Mit einer erhöhten Prävalenz einer Präeklampsie muß bei PCOS-Patientinnen unter Metformingabe nicht gerechnet werden (GLUECK 2004). Metformin scheint die Plazenta nicht oder nur unwesentlich zu passieren (McCARTHY 2004). Das kindliche Outcome nach Metformingabe in der Schwangerschaft ist bislang als unauffällig hinsichtlich Organogenese, Wachstum und motorischer sowie psychosozialer Entwicklung im ersten Lebenshalbjahr (GLUECK 2004). Auch im Tierversuch scheint nichts für eine Teratogenität des Medikaments zu sprechen, jedoch ist noch keine sichere Aussage für den Einsatz bei Schwangeren möglich (BÜHLING 2006, HOMBURG 2004). Eine große neuseeländische Studie an Schwangeren läuft hierzu derzeit. Daher ist bislang der Off-Label-Use nach entsprechender Patientinnenaufklärung die einzige Möglichkeit zum Einsatz in der Schwangerschaft.

1.7 Spätkomplikationen und Begleiterkrankungen des PCOS

1.7.1 PCOS und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es ist allgemein anerkannt, dass das PCOS mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden ist (TALBOTT 1995, ELTING 2001). Dieses erhöhte Risiko resultiert aus Veränderungen der Blutgefäße und der Blutgerinnung (GUZICK 1996, DERELI 2003, ERDEM 2003, FENKCI 2003).

1.7.2 PCOS und das Metabolische Syndrom

Es existiert eine beachtliche Überschneidung zwischen dem PCOS und dem Metabolischen Syndrom (CATRALL 2004). 46% der PCOS-Patientinnen leiden unter dem Metabolischen Syndrom im Vergleich zu 23% in der Allgemeinbevölkerung bei Frauen über 20 Jahre (GLUECK 2003). Auf dem ESHRE/ ASRM- PCOS Consensus Workshop in Rotterdam 2003 wurden Kriterien für das Metabolische Syndrom bei Patientinnen mit PCOS genannt (FAUSER 2004):

- Stammfettsucht mit Hüftumfang > 88cm
 - Triglyceride \geq 150 mg/dl
 - HDL-Cholesterin < 50 mg/dl
 - Blutdruck \geq 130/ \geq 85 mmHg
- OGTT nüchtern >110-126 mg/dl und nach 2h >140-199 mg/dl

3 von 5 Kriterien müssen erfüllt sein.

Es ist noch unklar, ob das PCOS ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist oder diese nur die Folge des assoziierten Metabolischen Syndroms sind. Die frühe Behandlung von Erkrankungen, die im Rahmen beider Syndrome auftreten (Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Hyperglykämie, Stammfettsucht), kann das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senken (SOWERS 2003). Daher sollte mit Diagnosestellung gleichzeitig die Primärprävention beginnen.

1.7.3 PCOS und Fettstoffwechselstörungen

Das PCOS ist assoziiert mit erniedrigten HDL-Spiegeln, erhöhter LDL/ HDL-Ratio und erhöhten Triglyceriden. Insulin und die Körperfettverteilung spielen in der Fettstoffwechselregulation eine entscheidende Rolle (CIAMPELLI 1999). Während bei übergewichtigen Frauen sowohl erhöhte Triglyceride und erniedrigtes HDL nachgewiesen wurden (SILFEN 2003), zeigen schlanke PCOS-Patientinnen nur Veränderungen in der HDL₂-Subfraktion (CONWAY 1992).

1.7.4 PCOS und arterielle Hypertonie

Junge PCOS-Patientinnen haben i.A. einen normalen Blutdruck. Bei ihnen konnte lediglich ein labilerer Blutdruck am Tag und bei Adoleszenten der Verlust des üblichen Blutdruckabfalls in der Nacht nachgewiesen werden. Dies kann ein früher Hinweis für einen späteren Bluthochdruck sein. In der Menopause leiden PCOS-Patientinnen schließlich zweieinhalbmal häufiger unter einer Hypertonie als Kontrollpatientinnen gleichen Alters (FRASER 2004).

1.7.5 PCOS und Hyperinsulinämie

Das PCOS ist assoziiert mit Glukosestoffwechselstörungen. Bei etwa 30% der PCOS-Patientinnen ist eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) nachweisbar (LEGRO 1999). Ein Typ 2 Diabetes mellitus tritt mit einer Prävalenz von 7% (LEGRO 1999) im Vergleich zur Normalbevölkerung 5-10fach häufiger auf (OVALLE 2002).

Die Hyperinsulinämie lässt sich auch bei schlanken PCOS-Patientinnen nachweisen, während die Insulinresistenz nur bei adipösen Frauen auftritt (CIAMPELLI 1997). Die Hyperinsulinämie spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese (VRIBIKOVA 2002).

1.7.6 PCOS und Adipositas

Rund 50% der PCOS-Patientinnen sind adipös (BMI>30). Die Fettverteilung ist i.d.R. stammbetont mit einer Taillen-Hüft-Ratio >0,85 (TALBOTT 1995, STROWITZKI 2002). Dieses Fettverteilungsmuster vom androiden Typ zeigt auch ein Großteil der schlanken PCOS-Patientinnen (KIRCHENGAST 2001).

1.7.7 PCOS und Malignomrisiko

Das Risiko ein Malignom, speziell der Gebärmutter, der Ovarien und der Brust, zu entwickeln, scheint für PCOS-Patientinnen nicht höher zu sein als bei gesunden Frauen (VENN 1999, CATRALL 2004). Die epidemiologische Beweislage für diese Risikovermutung ist bisher nicht ausreichend (FAUSER 2004). Es gibt diesbezüglich noch zu wenig gute Untersuchungen.

1.8 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das PCOS stellt ein sehr heterogenes Krankheitsbild dar. Die Vielfalt der möglichen Symptome erschwert sowohl Diagnose als auch Therapie. Selbst Experten fiel die Einigung auf die Diagnosekriterien schwer (FAUSER 2004). Somit ergeben sich zwei Fragestellungen für diese Arbeit:

1. Evaluation der Diagnose- und Therapiestrategien unter deutschen niedergelassenen Frauenärztinnen und -ärzten

Mit Hilfe einer Umfrage sollen Daten zum Vorgehen der deutschen niedergelassenen Frauenärztinnen und -ärzten beim PCOS erhoben werden. Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Werden national einheitliche Diagnosekriterien verwendet?
- Entsprechen die in Deutschland verwendeten Kriterien den internationalen Vorgaben?
- Wie wird das PCOS in Deutschland diagnostiziert und behandelt?
- Wie wird die Prävalenz der Erkrankung eingeschätzt?
- Ist das PCOS eine Erkrankung, die eher vom nicht subspezialisierten Frauenarzt oder vom gynäkologischen Endokrinologen behandelt wird?
- Gibt es Unterschiede in Diagnose und Therapie bezogen auf das Alter, die Berufserfahrung und den Ort der Berufstätigkeit der Befragten?

2. Übersicht über die internationale Literatur zum PCOS

Nach Auswertung der nationalen Daten soll ein Vergleich mit internationalen Studienergebnissen und Empfehlungen erfolgen. Es soll eine Übersicht über die vorliegende Literatur gegeben werden.